

田 所 正 人 (長崎県) 昭和28年 5 月 26 日生

授与年月日 平成 3 年 8 月 31 日

主 論 文 成人 B 型肝炎ウイルス腎症の臨床病理学的検討

論文内容の要旨

緒 言

B 型肝炎ウイルス (HBV) 関連抗原が関与している糸球体腎炎 (HBV 腎症) は、1971 年の Combes らの報告に端を発し、以来多くの報告がなされてきた。糸球体に IgG および補体とともに HBV 関連抗原の沈着が認められることより、本症は抗原の明かな免疫複合体型腎炎とみなされている。小児では膜性腎症の組織型を呈する例が多く、しかも糸球体に HBe 抗原の沈着を認めるとともに、同抗原の seroconversion による尿所見の改善の報告から、小児 HBV 腎症では HBV 関連抗原のなかでも HBe 抗原が重要視されるに至っている。一方、成人の場合には、その組織型は膜性腎症のみならず、膜性増殖性腎炎、メサンギウム増殖性腎炎の報告もあり、糸球体に沈着している抗原も HBs 抗原、HBe 抗原とさまざまである。本研究では、HBV 腎症において、小児例よりも複雑な糸球体障害をとると想像される成人例について、HBV 関連抗原の関与を中心とする臨床病理学的検討を実施した。

対 象

HBV 腎症の診断基準をみたす成人 47 例 (男 34 例、女 13 例) を対象とした。HBV 腎症の診断基準は、次の 3 項目を同時にみたすものとした。①尿異常所見 (蛋白尿、血尿の両方もしくは一方) があること。②腎生検時に血中 HBV 関連抗原が陽性であること。③腎疾患を惹起しうる全身性疾患の合併がないこと。

方 法

(1) 病理学的検討：組織学的検索として、光顕ならびに電顕による観察とともに、蛍光抗体直接法もしくは酵素抗体直接法により、糸球体沈着免疫グロブリンと補体を観察し、組織型を診断した。糸球体沈着 HBV 関連抗原の検索は、HBs 抗原および HBe 抗原について、マウスモノクローナル抗体を一次抗体とした酵素抗体間接法にて実施し、抗原の沈着を認めた例については、沈着強度を係蹄壁とメサンギウムで比較検討した。

(2) 臨床的検討：尿所見(蛋白尿および血尿の程度)、腎機能、血圧、血中HBV関連抗原、肝機能について検査した。また、腎機能については、その予後とともに悪化因子についても検討した。

結果

(1) 組織型：微小糸球体変化7例、メサンギウム増殖性腎炎19例(増殖軽度13例、中等度4例、高度2例)、膜性腎症11例、膜性増殖性腎炎10例(I型2例、III型8例)であった。

(2) 糸球体沈着HBV関連抗原：抗原の沈着を認めたものは22例(HBs単独10例、HBe単独2例、両抗原10例)であり、組織型を検討したところ、膜性腎症が9例、膜性増殖性腎炎が7例存在し、これら係蹄壁病変を有する例で優位に高い沈着率を示した($p<0.01$)。また、IgA腎症の4例で抗原沈着が認められた。抗原沈着の局在優位性の検討では、HBs抗原は係蹄壁ないしはメサンギウムの一方に偏る傾向はみられなかったが、HBe抗原はHBs抗原に比し、有意に係蹄壁に優位の沈着が認められた($p<0.01$)。

(3) 腎機能の予後および悪化因子：1年以上にわたり経過を観察しえた27例において、血清クレアチニン値が0.5mg/dl以上増加した腎機能悪化例は4例存在したが、いずれも1.0mg/dl未満の増加であった。また、腎機能悪化に関わる可能性のある因子として、組織型、糸球体HBV関連抗原沈着、ネフローゼ症候群、高血圧、慢性肝障害について検討したが、高血圧とは関連を認めた($p<0.05$)が、その他の因子については関連を認めなかった。

考察ならびに結論

(1) 成人のHBV腎症では、メサンギウム増殖性腎炎、膜性腎症、膜性増殖性腎炎いずれの組織型もとりうるが、後二者の頻度が高率であった。

(2) HBe抗原は、HBs抗原に比し有意に係蹄壁優位の沈着が認められ、係蹄壁を主体とした病変形成に関与していると思われる。HBs抗原は、膜性増殖性腎炎およびメサンギウム増殖性腎炎の発症に重要な抗原であるとともに、膜性腎症の病因抗原ともなりうることが示唆された。

(3) HBV関連抗原を病因抗原として発症するIgA腎症の存在が示唆された。

(4) HBV腎症の予後は比較的良好であると思われる。

論文審査の結果の要旨

田所正人は昭和57年3月長崎大学医学部を卒業し、医師国家試験に合格、昭和57年12月より現在に至るまで長崎大学医学部第2内科教室に医員、研究生として勤務し、第2内科教室主任原耕平教授の指導を受け、内科学ことに腎臓病学に関する研究に従事し、研

究業績をあげた。

平成3年7月「成人B型肝炎ウイルス腎症の臨床病理学的検討」を完成し、これを主論文とし、「CAPD療法における腹膜の機能的および病理組織学的検討(腹膜硬化症を呈した1例を中心に)」他17編を参考論文として長崎大学大学院に医学博士の学位を申請した。

長崎大学大学院医学研究科委員会は、これを平成3年7月3日の定例委員会に付議し、論文の内容の要旨を検討し、研究経歴を審査した結果、受理して差し支えないものと認めたので、上記の通り審査委員を選定した。委員は主査を中心とし慎重審査の上、平成3年8月21日の定例委員会ですべての結果を報告した。

主論文は、血中HBV関連抗原陽性で、腎疾患を惹起する全身性合併症のない糸球体腎炎(HBV腎症)の成人47例を対象とし、腎炎発症におけるHBV関連抗原の関与を中心に臨床病理学的に検討したものである。WHOの原発性糸球体疾患の病型を基準に組織型を分類するとともに、HBs抗原とHBe抗原の糸球体沈着の有無を酵素抗体間接法にて検索し、抗原沈着を認めた例については沈着強度を係蹄壁とメサンギウムで比較検討した。また、腎機能とその悪化因子について検索した。結果は、成人のHBV腎症は、メサンギウム増殖性腎炎、膜性腎症、膜性増殖性腎炎いずれの組織型もとりうるが、後二者の頻度が比較的高率であった。HBV関連抗原の糸球体沈着を認めたものは22例(HBs単独10例、HBe単独2例、両抗原10例)であったが、その組織型を検討したところ、係蹄壁病変を有する例で有意に高い沈着率を示した。またIgA腎症の4例で抗原沈着が認められた。抗原沈着の局在優位性の検討では、HBs抗原は係蹄壁、メサンギウムの一方に偏る傾向はみられなかったが、HBe抗原はHBs抗原に比し、有意に係蹄壁優位の沈着が認められた。1年以上にわたり経過を観察しえた27例において血清クレアチニン値が0.5mg/dl以上増加した腎機能悪化例は4例存在したが、いずれも1.0mg/dl未満の増加であった。また、腎機能悪化に関わる可能性因子として、組織型、糸球体HBV関連抗原沈着、ネフローゼ症候群、高血圧、慢性肝障害について検討したが、高血圧以外は関連を認めなかった。

以上の成績は、抗原の判明している免疫複合体型腎炎の代表であるHBV腎症において、組織型も多彩で、沈着する抗原も一定傾向の無い成人例の少数ないままだった検討であり、特に沈着抗原としてのHBs抗原、HBe抗原の別がその組織型に反映していることを示したものである。本論文はこれらの点において高く評価できる。

研究科委員会は審査委員の報告に基づきこれを討論に付して審議した結果、本論文は医学の進歩に貢献す

るところ大であって学位に値するものとして合格と判定した。

審査担当者	主 査	教 授	原 耕 平
	副 査	教 授	斉 藤 泰
	副 査	教 授	田 口 尚